1/1 med

Hamburg 1961

Joh. Zelm

Aus dem Bakteriologischen Laboratorium
(Leiter: Priv.-Doz.Dr. U. Berger)
der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten zu Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Schuchardt)

NEUE KENNTNISSE AUF DEM GEBIET DER UNSPEZIFISCHEN IMMUNITÄT DER MUNDHÖHLE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
J o h a n n Z e l m
Zahnarzt
aus Riga

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 10. 3. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Prévôt

Referent: Privat-Doz. Dr. Bergor

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Schubert

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

I. Antibakterielle Speichelwirkung

1. Unspezifische Mechanismen

a) Leukozyten 2

b) Lysozyme 2

c) Inhibine 4

d) Bakterielles Wasserstoffperoxyd . . 5

e) Peroxydase und Katalase 7

2. Wirkung auf bestimmte Bakterien

a) Streptokokken 8

b) Laktobazillen 9

c) Enterobacteriaceen 10

d) Mycobakterien 12

e) Bacillus subtilis 12

f) Tetanusbazillen 13

3. Antikariöse Wirkung des Speichels . . . 13

4. Wirkung des reinen Drüsensekrets . . . 15

II. Bakterielle Antagonismen 16

III. Bakteriophagen 25

IV. Antitoxische Speichelwirkung 28

V. Tierischer Speichel 31

Zusammenfassung 34

Schrifttum 39

Lebenslauf 44

Da die Arbeiten über das Problem der unspezifischen Immunität der Mundhöhle noch nicht zum Abschluss gekommen sind und daher ein Interesse an einer Zusammenfassung der verstreuten Literatur besteht, wurde mir zur Aufgabe gestellt, einen Überblick über das Schrifttum der unspezifischen Immunität der Mundhöhle von 1954-59 zu bringen.
Soweit sie auf das Thema Bezug nehmen und im gegebenen Zusammenhang von Interesse waren, wurde vereinzelt auch auf frühere Publikationen zurückgegriffen.

Besondere Berücksichtigung fanden:

I. Antibakterielle Speichelwirkung
II. Bakterielle Antagonismen
III. Bakteriophagen
IV. Antitoxische Wirkung
V. Tierischer Speichel

Nicht berücksichtigt wurde die Bedeutung der Salze und Jonen, sowie die Wirkung des Speichels gegen Viren.

I. Antibakterielle Speichelwirkung

1. Unspezifische Mechanismen

a. Leukozyten

CALONIUS (1958) stellte fest, dass im zahnlosen gesunden Mund die Zahl der Leukozyten beträchtlich geringer (1 bis 143 Zellen in 1 cmm) ist als in dem gesunden Mund mit Zähnen (110 bis 1364 Zellen in 1 cmm); beim Bestehen entzündlicher Veränderungen steigt die Leukozytenzahl sehr beachtlich (770 bis 11896 Zellen auf 1 cmm). Diese Unterschiede können nach Ansicht des Verfassers nicht auf tägliche Schwankungen zurückgeführt werden.

Nach früheren Untersuchungen von LAQUER (1912,1913) und HAMMERSCHLAG (1916) soll der Speichel etwa 2000-4000 Leukozyten in 1 cmm enthalten.

b. Lysozyme

Laut CARCÒ und REMAGGI (1955) hängt die antibakterielle Wirkung des Speichels von den Stoffwechselprodukten der Mundflora, vom Lysozym- und Antikörpergehalt und von anderen Faktoren ab.

MILES (1956) stellte bei seinen Versuchen mit der Tropfmethode, bei der er für die Laktobazillen Leberagar, für alle anderen Keime Nähragar benutzte, fest, dass die Wirkung auf den Micrococcus lysodeikticus besonders auf-

fallend war; sie wurde deshalb auf das Lysozym zurückgeführt. Alter und Geschlecht haben wenig oder keinen Einfluss auf den Lysozymtiter im Speichel. Wie die Versuche zeigten, bestehen keine erkennbaren Beziehungen zwischen der Hemmung von Micrococcus, Lactobazillus und Pasteurella. MILES glaubt daher mit THOMPSON (1940), dass zwei oder mehr antibakterielle Stoffe im Speichel vorhanden sind.

SKARNES und WATSON (1957) berichteten unter Bezugnahme auf Arbeiten verschiedener Forscher über antimikrobielle Faktoren in normalem Gewebe und Flüssigkeiten. Sie erwähnen THOMPSON (1941), der feststellte, dass das Lysozym in reinem Zustand gegen pathogene Mikroben wirksam sei und dass die antibakterielle Wirkung von Speichel und Tränen durch die Anwesenheit eines anderen Faktors in diesen Flüssigkeiten bedingt ist, z.B. scheint ein hitzelabiler Faktor beteiligt zu sein.

KINERSLY und HÖGBERG (1955) prüften vermittels der Papierelektrophorese die antibakterielle Wirkung des Speichels auf den Micrococcus lysodeikticus. Nach Ansicht der Autoren gehört die lytische Wirkung einer bestimmten Eiweissfraktion an, die bei Filtration verloren geht. Eine kräftige Adsorption der lytischen Faktoren durch das Papier konnte während der Elektrophorese festgestellt werden. Nach der Elektrophorese wurden die feuchten Streifen der Länge nach halbiert und die eine Hälfte getrocknet und mit Aminoschwarz auf Protein gefärbt, während die andere Hälfte auf

die Oberfläche von Agar in eine Petrischale, die mit Micrococcus lysodeikticus beimpft war, gelegt wurde. Nach der Bebrütung wurde der halbe gefärbte Papierstreifen vermittels der vorher markierten Anzeigenlinie an der Oberfläche der Hälfte der Petrischale wieder ausgerichtet, um die Lage des gefärbten Proteins und die Fläche der Wachstumshemmung zu demonstrieren.

c. Inhibine

BÖNICKE, REIF und ARNDT (1953) stellten bei ihren Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung des menschlichen Speichels fest, dass der unmittelbar nach dem Erwachen entnommene "Nüchternspeichel"eine besonders hohe antibakterielle Wirkung gegenüber dem Tagesspeichel hat, die konzentrationsbedingt ist. Der Parotis- und Submandibularspeichel zeigt diesen Effekt nicht. Der "Nüchternspeichel" besitzt eine höhere Fermentaktivität als der Tagesspeichel. Biogenes Wasserstoffperoxyd wurde im Speichel nicht in wirksamer Konzentration gefunden. Der Speichel vermag das Wasserstoffperoxyd fermentativ zu spalten. Aber auch als Teilfaktor der antibakteriellen Wirkung sei Wasserstoffperoxyd biogenen Ursprungs abzulehnen. Die entscheidende Rolle bei der antibakteriellen Wirkung des Speichels hat, neben anderen Faktoren, das thermolabile Inhibin Dolds, dessen Isolierung und Identifizierung jedoch noch aussteht. Die Fermentalterung hat ein Nachlassen der antibakteriellen Wirkung des Dold'

schen Inhibins zur Folge: das peroxydspaltende Vermögen nimmt ab, während die peroxydbildenden Streptokokken zunehmen. Die Autoren sehen darin eine Erklärung für den Befund BERGERS (1952b), nach dem ältere Speichelagarplatten eine höhere antibakterielle Wirkung als frisch hergestellte zeigen; in ersteren ist der Nachweis von Wasserstoffperoxyd durchaus möglich.

SCHLANDER und HUSSAREK (1954) blieb bei den Versuchen, ob das Speichelsekret auf Keime, die bei Entzündungen oder Infektionen der Mundhöhle anzutreffen sind, eine deutlich hemmende Wirkung zu entfalten imstande ist, der Erfolg versagt.

Als Testkeime wurden vergrünende und hämolysierende Streptokokken, Staphylococcus aureus und albus, Bacterium coli, Diphtherie- und Typhusbakterien benutzt. Die Testung erfolgte auf festen und in flüssigen Nährböden. Ein Teil der Versuche wurde mit filtriertem Speichel ausgeführt, wobei einigen Patienten vorher Pilocarpin verabreicht wurde, um zugleich mehr und auch dünnflüssigen Speichel zu gewinnen. Aber auch die Versuche mit unverändertem Speichel erbrachten in keinem Falle eine Hemmung auf die angegebenen Bakterienstämme.

d. Bakterielles Wasserstoffperoxyd

BERGER (1952a) trennte bei seinen Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung des Speichels scharf In-vivo-

von In-vitro-Verhältnissen. Bei Nachprüfung der Dold-Weigmannschen Versuche kam er zu einer Ablehnung des hemmenden Prinzips, genannt "Inhibine", das im übrigen Cellophan passiert und diffundiert. Es zeigte eine beschränkte Trocknungsresistenz, welche vom Gehalt an α-hämolytischen Streptokokken abhängt, die den Hauptanteil der nachweisbaren Hemmung im Gesamtspeichel bilden. Das hemmende Prinzip ist das Wasserstoffperoxyd. Bei Untersuchungen mit der Suspensions- und Fäulnismethode, welche keine Produktion von Wasserstoffperoxyd zulassen, war beim Speichel keine Hemmung festzustellen.

In einer Anzahl von weiteren Versuchen erörterte BERGER (1953) die Frage, ob die Hemmung der -hämolytischen Streptokokken durch das biogene Wasserstoffperoxyd nur in vitro oder auch in vivo vorhanden ist. Die antibakterielle Wirkung von technischem Wasserstoffperoxyd auf eine Reihe von Stämmen frisch gezüchteter aerober Mundbakterien wurde bestimmt. Es zeigte sich dabei, dass Neisseria die empfindlichste Gattung mit einer minimalen Hemmungskonzentration von 0,0005% Wasserstoffperoxyd war. Die minimale Abtötungskonzentration entsprach der Hemmungskonzentration.

Durch eine Konzentration von 0,03%, die von TSCHESCHE, KORTE und BETHGE (1951) im Speichel festgestellt wurde, wurden alle Stämme völlig gehemmt und, ausser einer Micrococcus albus, auch abgetötet.

Aus der Tatsache, dass im bebrüteten Frischspeichel die Zahl der gegen Wasserstoffperoxyd empfindlichen Anaero-

bier schnell zunahm, schloss BERGER, dass die α-hämolytischen Streptokokken in vivo keinen nennenswerten Gebrauch von der aeroben Atmung machen. Eine Bildung von Wasserstoffperoxyd finde im Speichel praktisch nicht statt.

Wie in weiteren Versuchen gezeigt wurde, war ein Hemmungsfaktor gegen Diphtheriebakterien im Gesamtspeichel im Sinne der Dold-Weigmannschen Speichel-Inhibine nicht enthalten.

e. Peroxydase und Katalase

KRAUS, NICKERSON, PERRY und WALKER (1957) berichteten über die Bedeutung des Wasserstoffperoxyds im menschlichen Speichel für das Gleichgewicht des Stoffwechsels unter den Mikrobenarten.

Die Mehrzahl der Aerobier im Speichel bildet in vitro Wasserstoffperoxyd. Theoretisch kann der Stoffwechselvorgang zu einer Produktion von Wasserstoffperoxyd beim Lebenden führen. Der Mangel an nachweisbarem Wasserstoffperoxyd im Speichel ist durch relativ geringe Empfindlichkeit der Indikatoren und der neutralisierenden Faktoren erklärlich; die Katalase und Peroxydase, die in genügender Konzentration im Speichel vorhanden sind, verhüten eine extrazelluläre Anhäufung von Wasserstoffperoxyd. Deshalb ist der inhibitorische Effekt von biogenem Wasserstoffperoxyd wahrscheinlich gering oder nicht vorhanden.

NICKERSON, KRAUS und PERRY (1957) beschrieben in ihren Studien die Wirkung, die Eigenschaft und die Herkunft der Peroxydase und Katalase im Speichel. Die Peroxydase kommt im wesentlichen aus den Drüsen und zum geringeren Teil aus den Leukozyten. Haemoglobinmengen mögen in kleinen Spuren vorhanden sein. Obgleich der Speichel eine grosse Anzahl von Streptokokken enthält, die bakterielle Peroxydase enthalten sollen, konnte letzteres von den Forschern nicht bestätigt werden. Die Katalase fehlte im Drüsensekret in einer grossen Reihe von Bestimmungen und ihre Herkunft im normalen Speichel ist vermutlich durch Bakterien verursacht. Leukozyten und Erythrozyten steuern, wenn überhaupt, so nur wenig Katalase zum normalen Speichel bei.

2. Wirkung auf bestimmte Bakterien

a. Streptokokken

BARTELS, BLECHMANN und CAVALLARO (1958) fanden bei ihren Versuchen, dass frischer Reizspeichel eine hemmende Wirkung gegen hämolytische Streptokokken in vitro zeigt. Dieser Faktor ist kein Lysozym und passiert Seitz-Filter nicht. Er dürfte mit der mikrobiellen Mundflora zusammenhängen und hat eine hemmende Wirkung sowohl auf das Wachstum von Sammlungsstämmen als auch von frisch isolierten

β-hämolytischen Streptokokken. Weil dieser Faktor auch bei Anwesenheit von hämolysiertem Blut, Kartoffelsaft und Katalase das Wachstum der hämolytischen Streptokokken hemmt, folgern die Autoren, dass er nicht mit Wasserstoffperoxyd identisch ist.

b. Laktobazillen

DREIZEN, REED und SPIES (1950) wiesen in ihren Versuchen darauf hin, dass gefälltes Mucin des Speichels als wirksames Ausgangsmaterial essentieller Aminosäuren für den oralen Lactobacillus acidophilus dienen kann. Der Wert des Speichelmucins als Quelle für diese Verbindungen wurde wesentlich durch Zugabe von kristallinem Trypsin und/oder Amylopsin zum Testnährboden gesteigert.

ZELDOW (1959) berichtete in seinen Versuchen über ein Speichel-Bakterizidin, welches gegen Lactobacillus acidophilus (Stamm ATTC 4357) wirksam war. Es wurde im zusammengegebenen Speichel der Parotis- und Submaxillardrüsen bestimmt. Mit einer Ausnahme war die Menge des Bakterizidins im Parotisspeichel gleichwertig oder grösser als die des Submaxillarspeichels. Das Laktobazillus-Bakterizidin ist nach ZELDOW augenscheinlich ein Faktor, der zu seiner Wirkung einen dialysierbaren, hitzebeständigen Cofaktor verlangt. Es ist selbst mässig hitzebeständig in einem breiten pH-Bereich mit einer maximalen Stabilität bei pH 5.5 und nicht identisch mit der Amylase oder dem Lysozym des Speichels.

c. Enterobacteriaceen

JONATA (1952) untersuchte die antibiotische Wirkung des sterilen Speichels, der von jungen und gesunden Personen entnommen wurde, auf Typhusbakterien. Einer Bouillon wurden 1-5% Speichel und ein Tropfen Typhusbakterienkultur zugegeben. Die Typhusbakterien behielten alle ihre grundlegenden biologischen Eigenschaften und auch ihre Pathogenität bei dieser Behandlung bei.

KNIGHTON (1953) beschrieb die Wirkung von mit Paraffin stimuliertem Speichel auf das Wachstum von Escherichia coli. Speichelproben, die keine Colibakterien enthielten, wurden von fünfzig Personen entnommen. Der Test wurde mit unfiltriertem und mit berkefeldfiltriertem Speichel gemacht; die Proben wurden teils unbehandelt, teils mit 1% Glukose und mit 1% Pepton untersucht. Wachstum von Escherichia coli konnte in allen Speichelproben beobachtet werden, ausgenommen im unbehandelten Gesamtspeichel, in dem bei 40% und im Gesamtspeichel mit 1% Glukose bei 98% der Fälle kein Wachstum festzustellen war. Der Autor hält die Säuren, die durch die Mundflora gebildet werden, für das letztere Resultat wahrscheinlich verantwortlich.

Eine spezifische antibiotische Wirkung wurde nicht beobachtet.

HIRSCH (1956a) beschrieb eine Substanz aus poly-

morphkernigen Leukozyten aus dem Peritonealexsudat von Kaninchen, welche eine bakterizide Wirkung im wesentlichen auf Darmbakterien, die Arten Escherichia coli, Shigella sonnei, Klebsiella pneumoniae, Salmonella enteritidis, Proteus sp. und Pseudomonas aeruginosa, zeigte.

Von den grampositiven Mikroorganismen, die getestet wurden, waren Streptokokken, Staphylokokken und Mykobakterien resistent; nur Bacillus megatherium war empfänglich.

Diese bakterizide Substanz, Phagozytin genannt, scheint hauptsächlich auf die polymorphkernigen Leukozyten beschränkt zu sein. Die Extrakte von Mikrophagen von Mensch und Meerschweinchen zeigten weniger bakterizide Wirkung als die Präparate vom Kaninchen. Das Phagozytin, ein Protein mit den charakteristischen Eigenschaften eines Globulins, ist klar verschieden vom Lysozym und Properdin und wegen seiner Unbeständigkeit schwer zu isolieren.

In einer weiteren Arbeit stellte HIRSCH (1956b) fest, dass die bakterizide Wirkung des Phagozytins auf Darmbakterien durch die Reaktion des Nährbodens beeinflusst wurde: je saurer die Umgebung, desto auffallender ist die Wirkung. Das Phagozytin hatte annähernd die gleiche Wirkung, ob man nun Zitrat, Azetat oder Phosphat als Puffer gebrauchte. Die bakterizide Wirkung des Phagozytins ist praktisch unabhängig von der Zahl der Bakterien, dagegen steigt sie bei höherer Temperatur rapide an.

d. Mycobakterien

HIRANO, FUKUSHI und OOTSU (1955) entnahmen für ihre Versuche Speichel von Erwachsenen mit positiver und von gesunden Kindern mit negativer Tuberkulinreaktion (Oka--Katakura-Nährboden). In vier Versuchsreihen wurden virulente und avirulente, sowie zum Typus bovinus gehörige Stämme des Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium und apathogene Säurefeste (Smegmabazillen) herangezogen.

Eine deutliche antibakterielle Wirkung des Speichels war auf verschiedene Tuberkelbakterienstämme und apathogene säurefeste Stäbchen festzustellen, wobei sich keine deutliche Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und Tuberkulinreaktion ergab.

Bei Verdünnung des Speichels liess seine Wirkungsstärke nach. Der Zentrifugenüberstand des Speichels zeigte fast die gleiche Wirkung wie der Gesamtspeichel.

Sowohl der Zentrifugenüberstand als auch das Sediment hatten auf die verschiedenen Bakterien eine wachstumshemmende Wirkung, jedoch war dieselbe beim Zentrifugenüberstand stärker.

e. Bacillus subtilis

MYRVIK und WEISER (1955) berichteten über ein Bakterizidin, das sie quantitativ im Serum von Menschen und Säugetieren bestimmten und welches gegen Bacillus subtilis wirksam war; zum Unterschied vom Lysozym bewirkt es eine beinah

totale Auflösung der Zellen dieses Keimes. Das Lysozym indessen ruft nur eine Zerstörung des Zellwalles mit einer scheinbaren Fixation des restlichen Proteplasmas hervor, wie die Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop und der Vergleich des bakteriolytischen Effekts des Lysozyms und des Bakterizidins auf den Bacillus subtilis zeigten.

f. Tetanusbazillen

BARTELS und BLECHMANN (1959) berichteten, dass frischer Reizspeichel eine hemmende Wirkung gegen Tetanusbazillen ausübt. Dieser Faktor ist nicht filtrierbar durch Seitz-Filter und unterscheidet sich vom Lysozym. Es scheint, dass er an die Mundflora gebunden ist, welche die Tetanussporen nicht zerstört, sondern deren Auskeimen hemmt.

3. Antikariöse Wirkung des Speichels

Nach KOSTEČKA (1948) ist die Zahnkaries in ihrem ersten Stadium ein komplizierter chemisch-physikalischer Prozess, der zunächst die gesunde Oberfläche des Schmelzes angreift. Nicht allein das Fluor im Trinkwasser erhöht die Widerstandskraft der Zähne gegen Karies, sondern auch andere Substanzen haben einen gleichen Wert. Der Speichel schützt den Schmelz, indem er zur Bildung einer übermineralisierten Schicht führt.

BELDING und BELDING (1948) halten Traubenzucker für die Ursache, der die Karies zu einer akuten Krankheit macht,

indem er die Wirkung des bakteriziden und bakteriostatischen Mechanismus des Speichels gleichzeitig reduziert. Es wird eine Diät empfohlen, die aus der Standortflora die schleimproduzierenden Streptokokken ausscheidet und dadurch die Zahnkaries hemmen soll.

HILL, WHITE, MATT und PEARLMANN (1949) machten Versuche mit Speichel, der filtriert und von dem eine Fraktion erhalten wurde, die Einfluss auf die Kariesempfänglichkeit haben könnte. Dieser Extrakt hemmte das Wachstum bestimmter Bakterien. Hinzugefügt zu frischem Gesamtspeichel verzögerte er die Säureproduktion. Mit Traubenzuckerbouillon vermischt trat Wachstum des Lactobacillus acidophilus im umgekehrten Verhältnis zur hinzugefügten Menge auf. Zwei Milliliter des Extrakts auf einen Milliliter Bouillon hemmte das Wachstum der Laktobazillen vollständig, während kleinere Mengen es auf die Dauer von 24-48 Stunden unterdrückten. Der Extrakt ist wasserlöslich, hitzebeständig und nicht dialysierbar.

GREEN (1959) berichtete über einen bakteriolytischen Faktor, der im Speichel von kariesimmunen Personen gefunden wurde und bei Kariesempfänglichen meist nicht vorhanden war. Der Faktor zeigte sich wirksam gegen Laktobazillen und Streptokokken und übte seine lytische Wirkung anscheinend im Beginn der Zellteilung aus. Die physikalischen Eigenschaften des Faktors zeigten, dass er ein Protein ist; seine elektrophoretische Analyse und Löslichkeitsversuche zeigten, dass er in den Globulinbestandteilen des Speichels

enthalten war. Die Besonderheiten und Eigenschaften des Faktors ähneln denen einiger anderer antibakterieller Faktoren im Serum und unterscheiden ihn von den meisten der im Speichel befindlichen antibakteriellen Stoffen.

4. Wirkung des reinen Drüsensekrets

KERR und WEDDERBURN (1958) prüften Proben vom Sekret der Parotis- und Submaxillardrüsen, die mit einer Kanüle gesammelt wurden, keine Zellen enthielten und steril waren, im Lochtest auf ihre Hemmung gegen folgende Mikroorganismen: Micrococcus lysodeikticus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Micrococcus pyogenes var. aureus, Micrococcus pyogenes var. albus und Streptococcus salivarius sowie gegen Lactobacillus casei und Micrococcus lysodeikticus nach der direkten Kontaktmethode.

Das Sekret der Parotis- und Submaxillardrüsen enthielt das Wachstum der Testorganismen hemmende Faktoren. Ein Faktor hatte lysozymähnliche Eigenschaften, ein anderer war hitzebeständig und wirksam gegenüber sechs lysozymresistenten Mikroorganismen, unter welchen sich drei Arten von Laktobazillen befanden.

WILLIAMS und POWLEN (1959) untersuchten Parotisspeichel, der unter aseptischen Bedingungen aus den Drüsenausführungsgängen von Menschen gewonnen wurde, auf seine Eigenschaft als Nährboden für zehn Bakterienstämme.

Die Resultate zeigten, dass, bis auf einen Laktobazillus, einen β-Streptococcus, einen Streptococcus viridans und einen Diphtheriebazillus, alle übrigen Mikroben fähig waren, im Parotisspeichel zu überleben und sich zu vermehren.

Ungünstige Wirkungen der veränderten Wasserstoff--Ionenkonzentration, welche sich sqfort nach der Entnahme des Speichels zeigt, wurden durch Zugabe von Phosphatpuffer verhindert, um auch das Überleben und die Vermehrung für Zellen von Laktobazillen, Streptokokken und Diphtheriebazillen zu ermöglichen.

Die Versuche mit sporenbildenden Bazillen ergaben die interessantesten Resultate. Das Impfmaterial bestand aus einer Aufschwemmung einer zwei Wochen alten Kultur von Bacillus subtilis var. niger. Obgleich der gefärbte Ausstrich zeigte, dass beinah alle Zellen Endosporen waren, waren in jedem Feld einige vegetative Zellen vorhanden.

II. Bakterielle Antagonismen

POPCHRISTOV, BOGDANOV und BALABANOV (1948/49) entnahmen ihr Versuchsmaterial nicht dem Speichel, sondern vier verschiedenen Stellen der Mundhöhle, und zwar der Gingiva, vom zweiten rechten Molaren, der Zunge und den Tonsillen. Von den isolierten Teststämmen erwies sich ein als E1-36 bezeichneter Stamm als besonders wirksam. Die Mundflora zeigte in 95% der Fälle auf Glukoseagar deutlich

antibiotische Eigenschaften, die gleichermassen bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien wirksam waren; dieser Effekt zeigte sich sowohl bei Misch- als auch bei Reinkulturen. Nach Ansicht der Forscher verfügt die Mundflora auch über fungizide Eigenschaften.

Bei den 5% negativen Ergebnissen handelte es sich um Individuen, die soeben eine Tonsillitis und Pharyngitis überstanden hatten und Paraformin und Panflavintabletten gebrauchten, sowie um schlechte Mundverhältnisse: stark kariöse Zähne mit anschliessender Stomatitis.

BJÖRNESJÖ (1950) erforschte die antibakterielle Wirkung des Speichels gegen Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Escherichia coli und Pseudomonas aeruginosa, die alle vom Speichel gehemmt wurden, Pseudomonas aeruginosa jedoch nur gering. Die antagonistische Wirkung gegen die obigen Bakterien beruht nach BJÖRNESJÖ auf den Speichelbakterien.

Die Hypothese von Dold, dass die Speichelbakterien innerhalb der ersten zwei Tage keine Wachstumserscheinungen in den beimpften Platten zeigen, fand BJÖRNESJÖ nicht bestätigt. Nach einer 16-stündigen Bebrütung bei 37° waren eine grosse Anzahl kleiner Bakterienkolonien aus dem Speichel vorhanden.

SCRIVENER, MYERS und WARNER (1950) untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Bakterien, die aus Speichel gezüchtet waren, gegen drei Laktobazillenstämme.

Für den Strichtest wurde Hefedextroseagar verwendet, weil die meisten der isolierten Mikroorganismen und die Laktobazillen auf diesem Nährboden besser wachsen. Der Nährboden zur Bestimmung des Gewichts der Zahnfragmente und des Kalziums war eine Nährbouillon von pH 6,8 mit 8% Saccharose. Die Zahnfragmente bestanden aus Dentin und hatten die ungefähre Grösse von Weizenkörnern.

Von den Bakterien, die aus dem Speichel gewonnen und untersucht wurden, verursachten fünfzehn von dreissig eine gewisse Hemmung der drei Laktobazillenstämme. Obwohl sich unter ihnen Keime der Bacillus brevis-subtilis-Gruppe am häufigsten fanden, gehörten auch einige andere Arten dazu.

Die Wechselwirkung der Mikroorganismen aus dem Speichel reichte von der vollständigen Unfähigkeit irgendeinen der Testkeime zu hemmen, bis zur Hemmung von zwölf der vierzehn untersuchten Arten.

In Saccharosebouillon, in der die Wachstumsbedingungen für Laktobazillen günstig sind, zeigten sich die antagonistischen Keime gewöhnlich nicht in der Lage, die Säurebildung zu verhüten.

Der antagonistische Effekt könnte auf einer Verarmung des Nährbodens an lebenswichtigen Nährstoffen oder auf einer Veränderung des pH-Wertes beruhen.

SONOYAMA (1954) hält den Blättchentest für den einfachsten und rationellsten zur Bestimmung der angeblichen

bakteriziden Eigenschaften des menschlichen Speichels, die er mit Hilfe von Diphtheriebakterien durchführte.

Die sogenannte bakterizide Wirkung des Speichels gegenüber den Diphtheriebakterien beruht nicht auf der Wirkung des Rhodankaliums oder der Inhibine. Sie erfolgt durch eine Art der Streptokokken der Mundflora.

ROSEBURY, GALE und TAYLOR (1954) berichteten über eine empfindliche Methode zur Darstellung der Wechselwirkung zwischen Paaren von Mikroorganismen, die auf Agar-Nährböden gezüchtet wurden. Eine kreuzweise Titrierung in einer Verdünnung jeder Art von 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 und 1 : 10000 wurde auf jeder Platte mit sechzehn Tropfen des sich teilweise bedeckenden Impfmaterials ausgeführt. Da die genaue Menge des Impfmaterials durch Tropfen kaum abgeschätzt werden kann, ist die Methode nach Ansicht der Verfasser nicht ganz genau.

Das Wachstum von Escherichia coli wurde durch Candida albicans, von Neisseria catarrhalis durch einige andere Arten gefördert.

Hemmung des Wachstums wurde beobachtet:

a) von Sarcina lutea durch Candida albicans,

b) von einigen Stämmen von Mikrokokken, Sarcina lutea, Corynebacterium diphtheriae und Neisseria catarrhalis durch eine Anzahl von Streptokokken, Diplokokken und Laktobazillen.

c) von Candida albicans durch Escherichia coli.

Eine wechselseitige Hemmung wurde beobachtet zwischen Streptococcus mitis und Streptococcus pyogenes bzw. Streptococcus faecalis.

Bei Verwendung von Serumnährböden wurde nur eine geringe und unregelmässige Hemmung der anderen Streptokokken durch Streptococcus mitis festgestellt, während eine gegenseitige Hemmung der Streptokokken nur auf Blutnährböden stattfand. Streptococcus faecalis war anscheinend weniger empfindlich und weniger wirksam gegenüber Streptococcus mitis als Streptococcus pyogenes.

VACZI und MIHALYFI (1954) untersuchten die antagonistische Wirkung von Staphylococcus pyogenes Stämmen gegen Corynebacterium diphtheriae, die ihrer Herkunft nach zu drei Gruppen gehörten: sie waren aus Rachenabstrichen, aus chirurgischem und aus anderem Material gezüchtet. Die Untersuchungen wurden auf einem 10% Serumagar mit dem Zylindertest gemacht; sie wurden auch mit dem Lochtest wiederholt. Diese Platten wurden auf die bei der Penicillinbestimmung üblichen Weise hergestellt, mit dem Unterschied, dass ein Corynebacterium diphtheriae-Stamm auf dem Agar ausgespatelt wurde. Von den untersuchten Staphylococcus pyogenes-Stämmen zeigten zehn Stämme eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Corynebacterium diphtheriae; von den antagonistischen Stämmen waren acht "Staphylococcus pyogenes aureus haemolyticus" und zwei "Staphylococcus pyogenes albus." Die meisten antagonistischen Stämme (8) entstammten der Rachenflora.

Anderen Bakterien gegenüber zeigten die zehn antagonistischen Stämme keine Hemmung. Diese Wirkung konnte nur den Corynebakterien gegenüber beobachtet werden.

Sämtliche Stämme waren penicillinempfindlich und verloren im Laufe der Ausbildung einer Resistenz auch ihre antagonistischen Eigenschaften; Pigmentbildung und Hämolysevermögen nahmen allmählich ab. Folglich ist nach Ansicht der Autoren die Hemmung sehr eng an den Stoffwechsel der Zelle gebunden und hört nur im Fall einer tiefgreifenden Veränderung des Stoffwechsels auf.

Bei der antagonistischen Wirkung gegenüber den Corynebakterien handelt es sich um einen selektiven Vorgang; diese Wirkung ist bakteriostatisch und nicht bakterizid, wie Versuche zeigten.

Wenn die Bakterien auf 10% Serumagar gezüchtet wurden, zeigten sich sehr leicht antagonistische Eigenschaften, während Blut- und Schokoladenagar schlechtere Ergebnisse aufwiesen. Flüssige Nährmedien waren am ungeeignetesten, doch konnte die Bildung der antagonistischen Substanz durch Zuführung von Sauerstoff gefördert werden. Die antagonistische Substanz ist thermolabil, nicht dialysierbar und übt keine Wirkung auf das Toxin aus. Auf Grund der durchgeführten Versuche ist es wahrscheinlich, dass ihr Angriffspunkt das Atmungsfermentsystem der Corynebakterien ist.

Es gelang den Verfassern nicht, Staphylococcus pyogenes-Stämmen, trotz längerer gemeinsamer Kultivierung mit

Corynebacterium diphtheriae, antagonistische Eigenschaften anzuzüchten.

TERRASSE und SOHIER (1954) prüften die antibiotische Wirkung verschiedener apathogener Corynebakterien gegenüber Corynebacterium diphtheriae, und zwar die drei Typen gravis, intermedius und mitis. Eine besondere Resistenz zeigte der Typ mitis.

Die Zusammensetzung des Nährbodens war nicht ohne Wirkung auf den antibiotischen Effekt, der nach Ansicht der Autoren durch die darin enthaltenen Eiweisskörper (Peptone) beeinflusst wurde.

Zusatz von hämolysiertem Blut verminderte die antibiotische Wirkung stark. (Siehe auch VÁCZI und MIHÁLYFI, 1954). Die Sterilisation mit Chloroform verstärkte die Hemmung, doch hatte sie keinen nachteiligen Effekt auf Corynebacterium diphtheriae.

MORAWIECKI (1955) benutzte für seine Untersuchungen 35%igen Speichelagar und als Testbakterien Typhusbakterien. Auf den Frischspeichelplatten war, nach der Bebrütung des Nährbodens, in der Regel eine deutliche Hemmung des Wachstums der Testbakterien festzustellen im Gegensatz zu Kontrollplatten, die hitzeinaktivierten Speichel enthielten.

Bei Verwendung von Endo-Agar an Stelle von Nähragar ging die antibakterielle Wirkung des Frischspeichels fast völlig verloren. Nach Ansicht des Autors liegt die Ver-

mutung nahe, dass Endo-Agar für die Speichelflora als Nährboden nicht geeignet ist und daher das Wachstum der Speichelflora unterdrückt wird.

Versuche, die mit Drigalski-Agar durchgeführt wurden, zeigten die gleiche Hemmung des Speichels auf Typhusbakterien wie mit Nähragar. Die Ergebnisse lassen darauf schliessen, dass die antibakterielle Wirkung von der Speichelflora abhängig ist. Der Speichel verliert seine antibakteriellen Eigenschaften in einem für die Speichelkeime ungeeigneten Nährboden.

CARCÒ (1956) gab eine Übersicht über die wichtigsten Funktionen des Speichels: Immunität, Bakteriolyse und Bakteriostase ohne jedoch die neuesten Forschungsergebnisse zu berücksichtigen.

YOUNG, KRASNER und YUDKOFSKY (1956) untersuchten die Wechselwirkung von Candida albicans und Laktobazillen. Orale Stämme von Laktobazillen und Candida albicans, die in Mischkulturen gewachsen waren, zeigten eine Abnahme von Candida und eine Zunahme von Laktobazillen im Vergleich zu den Reinkulturen.

Für die Laktobazillen wurde der Rogosa-Nährboden, für die Hefen Sabouraud-Agar benutzt. Es wurde festgestellt, dass nach vierundzwanzigstündiger Bebrütung Kulturen, welche Laktobazillen enthielten, stärker sauer waren: (pH 3,7--4,2) als reine Hefekulturen (pH 5,3-5,8). Es ist möglich, dass die Abnahme der Candida albicans in Mischkulturen

teilweise durch die Milchsäure erfolgt. Infolgedessen wurden Hefekulturen angelegt und Milchsäure an Stelle von Laktobazillen hinzugefügt. Es wurden verschiedene Mengen von Milchsäure verwendet, sodass die Höhe des pH-Wertes der Mischkulturen erreicht wurde, wobei sich eine merkliche Abnahme von Candida albicans zeigte; wurde die Milchsäure durch Weinsäure ersetzt, dann war die Wirkung gegen Candida albicans viel geringer. In vitaminarmen Nährböden erfolgte das Wachstum gewöhnlich in Form von Mischkolonien, welche eine grosse Anzahl von beiden Mikroorganismen enthielten.

YOUNG und seine Mitarbeiter deuten an, dass in der normalen Mundhöhle ein Gleichgewicht zwischen diesen beiden Mikroorganismen besteht: die Hefezellen versorgen die Laktobazillen mit Nährstoffen, während die Laktobazillen Milchsäure erzeugen, die eine zu starke Entwicklung der Hefen verhütet.

Die Veränderung des mikrobiellen Gleichgewichts durch Antibiotika mag der Grund für ein vermehrtes Auftreten von Candida in der gesunden Mundhöhle sein, ebenso wie für die Zunahme von Moniliasis im Munde.

GREEN und DODD (1956) berichteten in ihren Versuchen über die Hemmung von Laktobazillen des Menschen durch Streptokokken. Kulturen von Streptokokken wurden aus dem Speichel von kariesimmunen und kariesanfälligen Personen isoliert. Von diesen waren Streptococcus mitis und Streptococcus salivarius am häufigsten, wobei die Stämme des Streptococcus

mitis öfter imstande waren das Wachstum der Laktobazillen in vitro zu hemmen, als die Stämme des Streptococcus salivarius. Der Unterschied war jedoch nicht bedeutend. Es wurden Unterschiede in der Empfänglichkeit verschiedener Arten von Laktobazillen gegenüber der Hemmung der Streptokokken festgestellt, wobei die Rauhformen empfindlicher waren. Diese Beobachtung führte zur fast ausschliesslichen Verwendung von R-Kolonien der Laktobazillen, um die Hemmung durch die Streptokokken zu testen.

Quantitative Untersuchungen an Speichelstreptokokken kariesimmuner und kariesanfälliger Personen zeigten keine wesentlichen Unterschiede in der Anzahl von Streptococcus salivarius und Streptococcus mitis.

Das Hemmungsvermögen der Streptokokkenkulturen wurde weder von aerober oder anaerober Züchtung, noch vom pH-Wert, noch von der Anwesenheit oxydierender oder reduzierender Agentien beeinflusst. Der Zusatz von Katalaselösung wirkte sich nur auf zwölf der zwanzig getesteten Stämme aus.

Der Hemmungsfaktor der Streptokokken war hitzelabil und wurde durch bakteriologische Filter nur teilweise zurückgehalten.

III. Bakteriophagen

WAGEMANNS (1923) berichtete über die Züchtung eines Bakteriophagen aus dem menschlichen Speichel, der gegen

drei Mikroorganismen der Coli-Typhus-Gruppe wirksam war, und zwar: Bacterium coli, Bacterium voldagsen und Bacterium typhi. Auf Grund seiner Forschungen kam der Autor zu dem Ergebnis, dass dieser Bakteriophag nicht nur ein einziges Prinzip darstellt, welches seine Wirkung auf viele Mikroben ausübt, sondern, dass es sich um verschiedene Bakteriophagen handelt.

MCKINLEY (1923), welcher Gewebeproben aus verschiedenen Regionen des Körpers prüfte, berichtete über die Züchtung eines polyvalenten Bakteriophagen aus den Filtraten einer menschlichen Submaxillardrüse, die wegen einer Speichelsteinbildung mit chronischer Entzündung entfernt wurde. Filtrate aus dem Speichel der Submaxillardrüse wurden gegen Shigella dysenteriae und Staphylococcus aureus getestet. Der gezüchtete Bakteriophag war gegen beide Mikroorganismen wirksam.

MCKINLEY hält diese lytische Substanz für einen echten Bakteriophagen, da sie die wesentlichen Eigenschaften des echten Bakteriophagen besitzt: das lytische Prinzip ist in Passagen übertragbar, erzeugt auf festen Kulturen charakteristische, durchsichtige Flecke und ist polyvalent.

Diese "Substanz" ist imstande, sich in einem zellhaltigen Medium, wie z.B. einer Bakteriensuspension auf Kosten der Bakterienzellen zu vermehren.

KNORR (1943) kam bei Durchführung seiner Versuche, Phagen in der Mundhöhle und in der Mundflüssigkeit gesunder

Menschen und von Patienten mit paradentalen Erkrankungen auf direktem Wege nachzuweisen, zu keinem positiven Ergebnis. Als Testkeime wurden Diphtheriebakterien und Staphylokokkenstämme, ferner Coli-, Typhus-, Paratyphus B-, E-Ruhr-, Flexner und andere Arten benutzt. Geprüft wurde mit der Auftropfmethode und der Klärungsreaktion nach Fleming.

Der Versuch des Nachweises von Phagen durch die Anreicherungsmethode auf indirektem Wege war gleichfalls ergebnislos. Als Testkeime fanden Breslau-, Schottmüller-, Coli-, Flexner-, Shiga-, Staphylokokken- und Streptokokkenstämme Verwendung. Der Nachweis wurde durch das Auftropfverfahren erbracht.

Bei der Untersuchung eines Diphtherie-Patienten gelang KNORR der Nachweis eines zunächst schwach, nach mehreren Passagen aber gut wirkenden Diphtheriephagen, der bei wiederholten Verfahren mit anderen Diphtheriestämmen nur auf den eigenen Stamm ansprach. Bei Anginen, Paradentose, Gingivitiden und Darmerkrankungen konnten in den Rachenabstrichen der Versuchspersonen keine Phagen nachgewiesen werden. Der Autor schliesst daraus, dass trotz günstiger Nährbodenverhältnisse in der Mundhöhle auffallende Phagenarmut herrscht, da die Phagen offenbar nicht zum Haften kommen. Durch einmalige Spülung der Mundhöhle von zehn bis fünfzehn Minuten mit hochwertiger Phagbrühe gelang es, den Coliphagen im Durchschnitt nur zwei bis drei Tage anzusiedeln.

MEYERS, WALTER und GREEN (1958) erforschten das Vorkommen von Laktobazillenphagen in der Mundhöhle, indem im wesentlichen die Technik von GARDNER und WEISER (1947) benutzt wurde. Aus einer Sammelspeichelprobe, künstlich angereichert mit einer Laktose nicht spaltenden Laktobazillenart, die in ihren Eigenschaften weitgehend Lactobacillus casei var. alactosus entsprach, wurde ein Bakteriophag für diesen Mikroorganismus isoliert, der gegen eine Reihe anderer Laktobazillenarten indifferent war.

Wiederholte Untersuchungen ergaben, dass der Testkeim selbst keine lysogenen Fähigkeiten besass. Eine lytische Wirkung wurde dagegen in vierzehn von fünfundzwanzig geprüften Speichelproben nachgewiesen, die auch gegen sechs weitere Arten von Laktobazillen gerichtet war.

Die mögliche Verwendung von Laktobazillenbakteriophagen zur Identifizierung von Laktobazillen wurde diskutiert und eine mögliche Beziehung zwischen Bakteriophagen und Infektionen im Mundrachenraum erwähnt.

IV. Antitoxische Speichelwirkung

TASMAN und SMITH (1953a), die sich mit dem Problem der antitoxischen Speichelwirkung eingehend beschäftigten, wiesen nach, dass sich in Speichelproben, die mit Corynebacterium diphtheriae beimpft und anschliessend bebrütet wurden, ein Toxin bildet. Intracutane Injektion eines

Meerschweinchens mit diesem Toxin rief eine charakteristische lokale Hautreaktion hervor.

Dieses Toxin ist thermolabil und wird von normalem Serum nicht neutralisiert, jedoch spezifisch durch antitoxisches Diphtherieserum. Die Autoren folgern daraus, dass dieses Toxin ein Diphtherietoxin ist und der Speichel ein geeigneter Nährboden für Corynebacterium diphtheriae, in dem sich unter gewissen Bedingungen ein verhältnismässig starkes Diphtherietoxin bilden kann.

Papierchromatographisch wurde von TASMAN und SMITH (1953b) das Vorkommen von Aminosäuren im Speichel erwachsener Männer und Frauen geprüft, wobei bedeutende Unterschiede bei den Geschlechtern festgestellt wurden. Im Ganzen zeigte der untersuchte Speichel von Frauen ein ziemlich gleichmässiges Bild. Nur eine Probe zeigte mehr als zehn Aminosäuren. Von den Männern waren andererseits zehn Fälle, in denen der geprüfte Speichel elf bis fünfzehn Aminosäuren enthielt. Quantitativ konnte ein deutlicher Unterschied bei den Geschlechtern demonstriert werden. Mit Ausnahme von Taurin und Valin schieden die Männer überhaupt grössere Mengen von Aminosäuren in ihrem Speichel aus, als die Frauen.

Im Anschluss an diese Arbeiten (1953a) prüften TASMAN und SMITH (1954), ob frischer menschlicher Speichel, wenn er mit Corynebacterium diphtheriae beimpft wurde, die Bildung von Diphtherietoxin hemmen kann. Die Speichelproben,

die verschiedenen Personen entnommen wurden, unterschieden sich in dieser Hinsicht bedeutend. Einige Speichelproben zeigten eine geringe Hemmung, besonders, wenn sie sehr frisch waren, oder verloren diese Fähigkeit sehr bald, während andere Proben ihre hemmende Wirkung lange Zeit beibehielten. Das Hemmungsvermögen schwand vollständig bei Erhitzung des Speichels im Autoklaven und verminderte sich bedeutend, wenn der Speichel bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank bei 34-35° einige Stunden gehalten wurde.

Die Versuche wurden mit dem Stamm P.W.8 und mit einigen anderen Diphtheriestämmen durchgeführt, die von Patienten isoliert worden waren. Es konnte bewiesen werden, dass die Toxinbildung im Speichel vom jeweils verwendeten Stamm abhängt.

In einer weiteren Veröffentlichung beschrieben TASMAN und SMITH (1959) eine Untersuchung über die Möglichkeit, die Anwesenheit von Diphtherietoxin im Speichel von Diphtherie-Patienten zu demonstrieren.

Der Speichel von Erwachsenen und Kindern über vier Jahre wurde, nachdem die Diagnose auf Diphtherie bakteriologisch bestätigt worden war, auf Diphtherietoxine hin getestet.

Auf Grund der Ergebnisse stellten TASMAN und SMITH fest, dass bei Beachtung gewisser Vorsichtsmassnahmen es in einer grossen Zahl von Fällen möglich ist, die Anwesenheit von Diphtherietoxin im Speichel von Diphtherie-Patienten

nachzuweisen.

Von einundfünfzig Speichelproben, die geprüft wurden, zeigte die Hälfte der Fälle eine positive Reaktion. Bei elf Patienten war, als der Speichel abgenommen wurde, noch kein Serum injiziert worden, während bei den übrigen Patienten die Seruminjektion kurz vor der Entnahme des Speichels oder einige Tage vorher gemacht wurde. Das Resultat des Toxintestes im Speichel ist unabhängig vom klinischen Verlauf der Krankheit.

HOSOYA und YOKOYAMA (1955) berichteten über ein Diphtherietoxoid, erhalten durch eine Behandlung von teilweise gereinigtem Diphtherietoxin bei 37°C mit Kaliumthiozyanat; dabei schwand nach einigen Tagen die Toxizität und die Fähigkeit mit Antitoxinen auszuflocken. Trotzdem behielt das mit KSCN behandelte Toxin die antitoxigene Eigenschaft in demselben Grade bei wie das Formoltoxoid.

V. Tierischer Speichel

Durch schriftliche Befragung von Tierärzten und bei Durchsicht der Literatur stellten ARMSTRONG und JENKINS (1953) fest, dass Hunde fast immun gegen Karies sind.

In eigenen Versuchen der Autoren wurde an Speichelproben, welche hundert Hunden unter den verschiedenen Bedingungen entnommen worden waren, die antibakterielle Wirkung auf elf Testorganismen untersucht, darunter Bakterien,

die als karieserregend beschrieben sind. Eine eintägige Bebrütung des Speichels verstärkte seine Wirkung gegenüber drei Mikroorganismen, während sie bei zweitägiger gegen sieben Mikroorganismen zunahm und gegenüber zwei Mikroorganismen schwand. Die antibakteriellen Faktoren im bebrüteten und nicht bebrüteten Speichel hatten verschiedene Eigenschaften, wie die Dialyse zeigte, jedoch traten beide als Protein oder Proteinderivate auf.

Bei der Verwendung des Micrococcus lysodeikticus als Testkeim fand sich im Hundespeichel Lysozym, ähnlich den Verhältnissen im menschlichen Speichel. Diese geringe Menge von Lysozym im Hundespeichel kann jedoch nach Ansicht der Autoren nicht verantwortlich gemacht werden für die vollständige antibakterielle Wirkung gegen lysozymempfindliche Mikroorganismen und kann in keinem Fall verantwortlich gemacht werden für die Wirkung gegen diejenigen, die lysozymunempfindlich sind.

Unter der Fragestellung: "Ist Hundespeichel bakterizid?" überprüfte JUPITZ (1953,1959) die Versuche von W.E.FISH (1932,1934), der eine Bakterizidie des Hundespeichels gegen Streptococcus mutans nach drei bis vier Tagen festgestellt hatte. Auf Grund von Austrocknungsversuchen, die vereinfacht und verbessert wurden, zeigte JUPITZ im Gegensatz zu FISH, dass Hunde nicht immun gegen Karies sind.

Das Absterben der Streptokokken nach acht bis zehn

Tagen in den kariösen Zahnscheiben, die im Hundemaul an den unteren Praemolaren befestigt worden waren, macht es wenig wahrscheinlich, dass im Hundespeichel eine spezifisch gegen "Zahnkariesstreptokokken" gerichtete bakterizide Wirkung vorhanden ist; bei Befestigung der Zahnscheiben an den oberen Eckzähnen fand bereits nach vier Tagen ein Absterben der Streptokokken durch Austrocknung statt.

JUPITZ stellte ein Eindringen der Bakterien der Hundemaulflora in alle kariösen Dentinscheiben fest, was gegen die Theorie von FISH spricht, dass das kariöse Dentin zwar für bakteriziden Hundespeichel durchlässig ist, nicht aber für die Mikroorganismen der Standortflora.

Zusammenfassung

Über neue Kenntnisse zum Problem der unspezifischen Immunität der Mundhöhle wurde berichtet.

I. Nach CALONIUS war die Zahl der Leukozyten im Speichel erheblich geringer als die, welche durch frühere Forscher gefunden wurde. Die antibakterielle Wirkung des Speichels führten CARCO und REMAGGI, MILES, SKARNES und WATSON auf das Lysozym zurück, indessen nach KINERSLY und HÖGBERG die lytische Wirkung einer bestimmten Eiweissfraktion angehört, die bei Filtration verloren geht; laut BÖNICKE, REIF und ARNDT spielte das Inhibin Dolds dabei die entscheidende Rolle, eine Wirkung des H_2O_2 wurde verneint, während SCHLANDER und HUSSAREK bei ihren Versuchen zu keinen positiven Ergebnissen kamen; nach BERGER verursachen -hämolytische Streptokokken den Hauptanteil der Hemmung, Hemmungsfaktor war das H_2O_2. An Versuchen in vivo ermittelte BERGER die Gattung Neisseria als empfindlichste mit einer Hemmungskonzentration von 0,0005% H_2O_2. Durch eine Konzentration von 0,03%, die von TSCHESCHE, KORTE und BETHGE im Speichel festgestellt wurde, wurden alle Stämme völlig gehemmt und, ausser einem Micrococcus albus, auch abgetötet. Katalase und Peroxydase machten KRAUS, NICKERSON, PERRY und WALKER für den geringen Effekt von biogenem H_2O_2 im Speichel verantwortlich, indessen NICKERSON, KRAUS und PERRY über Herkunft, Wirkung und Eigenschaft der Peroxydase und Katalase berichteten. BARTELS, BLECHMANN und CAVALLARO fanden, dass frischer Reizspeichel eine hemmende Wirkung gegen hämolytische Streptokokken in vitro zeigt; dieser Faktor ist kein Lysozym und auch mit Wasserstoffperoxyd nicht identisch. Gefälltes Mucin des Speichels könnte laut DREIZEN, REED und SPIES als wirksames Ausgangsmaterial für wichtige Aminosäuren für den oralen Lactobacillus acidophilus dienen; ZELDOW erwähnte ein Speichelbakterizidin der Parotis- und Submaxillardrüsen,

welches wirksam gegen Lactobacillus acidophilus war. JONATA stellte keine antibiotische Wirkung des sterilen Speichels auf Typhusbakterien fest, während KNIGHTON in allen mit Paraffin stimulierten Speichelproben Wachstum von Escherichia coli fand. HIRSCH beschrieb eine Substanz aus polymorphkernigen Leukozyten aus dem Peritonealexsudat von Kaninchen, die eine bakterizide Wirkung im wesentlichen auf Darmbakterien zeigte. HIRANO, FUKUSHI und OOTSU stellten eine deutliche antibakterielle Wirkung des Speichels auf verschiedene Mykobakterienstämme fest. Die Hemmung auf die verschiedenen Bakterien durch den Zentrifugenüberstand war stärker als durch das Sediment. MYRVIK und WEISER berichteten über ein gegen Bacillus subtilis wirksames Serumbakterizidin, BARTELS und BLECHMANN dagegen von einem Speichelfaktor, der das Auskeimen von Tetanusbazillen hemmt und sich vom Lysozym unterscheidet, während nach BELDING und BELDING schleimproduzierende, nach Ansicht der Autoren karieserregende Streptokokken der Standortflora durch weniger Glukose in der Nahrung zurückgedrängt werden können. Wachstumshemmung bestimmter Bakterien bei Versuchen mit Speichelextrakten kariesresistenter Personen stellten HILL, WHITE, MATT und PEARLMANN fest, indessen GREEN über einen Speichelfaktor kariesimmuner Personen berichtete, der wirksam gegen Laktobazillen und Streptokokken war. Sekret von Parotis- und Submaxillardrüsen enthielt nach KERR und WEDDERBURN einen hemmenden Faktor gegenüber dem Wachstum verschiedener Testorganismen; Parotisspeichel wurde von WILLIAMS und POWLEN als Nährboden für zehn Mikrobenstämme untersucht. Bis auf vier Mikroben zeigten alle übrigen die Fähigkeit, im Parotisspeichel zu überleben und sich zu vermehren.

II. Laut POPCHRISTOV, BOGDANOV und BALABANOV zeigten Misch- und Reinkulturen der Mundflora in 95% der Fälle auf Glukoseagar eine deutlich antibiotische Eigenschaft, während BJÖRNESJÖ die Speichelbakterien für die Hemmung für verant-

wortlich hielt. SCRIVENER, MYERS und WARNER fanden unterschiedliche Grade der Wirksamkeit von Speichelbakterien gegen drei Laktobazillenstämme, indessen nach SONOYAMA Streptokokken die Ursache der Hemmung gegenüber den Diphtheriebakterien waren und nicht das Rhodankalium oder die Inhibine. ROSEBURY, GALE und TAYLOR berichteten über eine Methode der Wechselbeziehungen zwischen Paaren von Mikroorganismen, die auf Agarnährböden gezüchtet wurden. Bei Versuchen über die Hemmung von Staphylococcus pyogenes--Stämmen gegenüber Corynebacterium diphtheriae hatten nach VACZI und MIHALYFI zehn Stämme eine antagonistische Wirkung, indessen Untersuchungen über die antibiotische Aktivität verschiedener apathogener Corynebakterien gegenüber Corynebacterium diphtheriae nach TERRASSE und SOHIER eine besondere Resistenz Corynebacterium diphtheriae vom Typ mitis zeigte. Das Wachstum von Typhusbakterien durch Speichel wurde nach MORAWIECKI bei Verwendung von Nähragar und Drigalski-Agar gehemmt, bei Verwendung von Endo-Agar ging die antibakterielle Wirkung des Frischspeichels fast völlig verloren. CARCO gab eine Übersicht über die wichtigsten Funktionen des Speichels ohne die neuesten Forschungsergebnisse zu brücksichtigen. YOUNG, KRASNER und YUDKOFSKY untersuchten die Wechselwirkung von Candida albicans und Laktobazillen, indessen GREEN und DODD über Hemmung von Laktobazillen durch Streptokokken berichteten.

III. WAGEMANNS beschrieb einen Bakteriophagen aus dem menschlichen Speichel, der gegen drei Mikroorganismen der Coli-Typhus-Gruppe wirksam war, während MCKINLEY über die Züchtung eines polyvalenten Bakteriophagen, der gegen Shigella dysenteriae und Staphylococcus aureus wirksam war, berichtete. KNORR gelang der Nachweis eines gut wirkenden Diphtheriephagen, indessen MEYERS, WALTER und GREEN einen Bakteriophagen für Lactobacillus casei var. alactosus aus der Mundhöhle isolierten.

IV. TASMAN und SMITH stellten ein Diphtherietoxin in Speichelproben, die mit Corynebacterium diphtheriae beimpft waren, fest; die Toxinstärke war nach TASMAN und SMITH von den vorhandenen Aminosäuren abhängig. Frischer menschlicher Speichel, mit Corynebacterium diphtheriae beimpft, hemmte laut TASMAN und SMITH die Bildung von Diphtherietoxin. In weiteren Versuchen wurde von TASMAN und SMITH die Anwesenheit von Diphtherietoxin im Speichel von Diphtherie-Patienten demonstriert, während HOSOYA und YOKOYAMA über die Entgiftung des Diphtherietoxins durch Kaliumthiocyanat berichteten.

V. Nach ARMSTRONG und JENKINS kann die geringe Menge von Lysozym im Hundespeichel nicht für die antibakterielle Wirkung gegen lysozymempfindliche und -unempfindliche Mikroorganismen verantwortlich gemacht werden. JUPITZ hält es für wenig wahrscheinlich, dass im Hundespeichel eine spezifisch gegen "Zahnkariesstreptokokken" gerichtete bakterizide Wirkung besteht.

Herrn Priv.-Doz. Dr. U. B e r g e r
danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas und die
wertvollen Hinweise für meine Arbeit.

Schrifttum

Armstrong,P.A. and G.N.Jenkins — Studies of the antibacterial substances in dog saliva. J.Dent.Res. 32,733 (1953)

Bartels,H.A., H.Blechmann and J.Cavallaro — The inhibitory action of saliva on the in vitro growth of beta-hemolytic streptococci. J.Dent.Res. 37,654 (1958)

Bartels,H.A. and H.Blechmann — The inhibitory action of stimulated whole saliva on the in vitro growth of Clostridium tetani. Oral.surg. 12,1141 (1959)

Belding,P.H. and J.L.Belding — Salivary inhibition and dental caries. J.Dent.Res. 27,480 (1948)

Berger,U. — Zur Frage der antibakteriellen Wirkung des Speichels. Z.Hyg.Infekt.Kr. 133,371 (1952a)

Berger,U. — Über Hydroperoxydproduktion bei gramnegativen Bakterien.Zugleich ein Beitrag zur Diagnostik H_2O_2bildender Mikroorganismen. Z.Hyg.Infekt.Kr. 134,162 (1952b)

Berger,U. — Weitere Untersuchungen zur Frage einer antibakteriellen Speichelwirkung. Z.Hyg.Infekt.Kr. 136,94 (1953)

Björnesjö,K.B. — Studies on the antibacterial factors of human saliva. Acta chem. scand. 4,835 (1950)

Bönicke,R., W.Reif und J.Arndt — Über die antibakterielle Aktivität des menschlichen Speichels unter besonderer Berücksichtigung der tageszeitlichen Schwankungen. Z.Hyg.Infekt.Kr. 136,252 (1953)

Calonius,P.E.B. — The leukocyte count in saliva. Oral.surg. 11,43 (1958)

Carco,P. — Aspetti immunologici della saliva. Athena 22,109 (1956)

Carco,P. e P.L.Remaggi — Le anomalie della secrezione salivare. Modena 1955.

13. Dreizen,S., A.I.Reed and T.D.Spies — Salivary mucin as a source of essential amino acids for the Lactobacillus acidophilus (Hadley). J.Dent.Res. 29,774 (1950)

14. Fish,W.E. — Etiology of dental caries. Brit.Med.J. 1932,309; 747; zit. Jupitz (1953,1959)

15. Fish,W.E. and McLean — Immunity to the organisms of dental caries. Dent. Cosmos 1934,837; zit. Jupitz (1953,1959)

16. Gardner,G.M. and R.S.Weiser — A bacteriophage for Mycobacterium smegmatis. Proc.Soc.Exper.Biol. 66,205 (1947); zit. Meyers, Walter and Green (1958)

17. Green,G.E. and M.C.Dodd — Inhibition of oral lactobacilli by streptococci. J.Bact. 72,690 (1956)

18. Green,G.G. — A bacteriolytic factor in salivary globulin of caries-immune human beings. J.Dent.Res. 38,261 (1959)

19. Hammerschlag,R. — Die Speichelkörperchen. Z.Path. 18,161 (1916)

20. Hill,T.J., B.S.White, M.Matt and S.Pearlmann — A biologically active salivary fraction possibly related to caries susceptibility J.Amer.Dent.Ass. 38,656 (1949)

21. Hirano,E., K.Fukushi und U.Ootsu — Studien über die wachstumshemmende Wirkung des menschlichen Speichels auf die Tuberkelbazillen und nonpathogenen säurefesten Bazillen. Hirosaki Med. J. 6,14; 62; 70; 74 (1955)

22. Hirsch,J. — Phagocytin: a bactericidal substance from polymorphnuclear leukocytes. J.exp.Med. 103,589 (1956a)

23. Hirsch,J. — Studies of bactericidal action of phagocytin. J.exp.Med. 103,613 (1956b)

24. Hosoya,S. and M.Yokoyama — Diphtheria toxoid obtained by the treatment with potassium thiocyanate. Yokohama Med.Bull. 6,187 (1955)

25. Jonata,J. — Poteri difensivi della saliva e bacillo di Eberth. Clin.odontoiatr. 7,392 (1952)

26. Jupitz,W. — Ist Hundespeichel bakterizid? Diss. med. Bonn 1953

27. Jupitz,W. — Ist Hundespeichel bakterizid? Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 5,402 (1959)

28. Kerr,A.C. and D.L.Wedderburn — Antibacterial factors in the secretions of human parotid and submaxillary glands. Brit.Dent.J. 105,321 (1958)

29. Kinersly,T. and O.Högberg — An antibacterial effect of saliva demonstrated with use of paper electrophoresis. Yale J.Biol.Med. 28,145 (1955)

30. Knighton,H.T. — Effect of paraffin-stimulated saliva on the growth of Escherichia coli. J.Dent.Res. 32,660 (1953)

31. Knorr,M. — Bakterionoxine und Lysine in der Mundhöhle und ihrer Flüssigkeit. Arch.Hyg. 131,104 (1943)

32. Kostecka,F. — Prevention of dental caries. J.Dent.Res. 27,763 (1948)

33. Kraus,F.W., J.F.Nickerson, W.I.Perry and A.P.Walker — Peroxide and peroxidogenic bacteria in human saliva. J.Bact. 73,727 (1957)

34. Laquer,F. — Über die Natur und Herkunft der Speichelkörperchen und ihre Beziehung zu den Zellen des Blutes. Z.Path. 11,79 (1912)

35. Laquer,F. — Weitere Untersuchungen über die Herkunft der Speichelkörperchen. Z.Path. 12,386 (1913)

36. McKinley,E.B. — Further notes on d'Herelle's phenomenon. J.Lab.clin.Med. 9,185 (1923)

37. Meyers,Ch.E., E.L.Walter and L.B.Green — Isolation of a bacteriophage spezific for a Lactobacillus casei from human oral material. J.Dent.Res. 37,175 (1958)

38. Miles,C.P. — Attivita antibatterica della saliva. Boll.Ist.Sieroter.Milan. 35,331 (1956)

39. Morawiecki,J. — Ein Beitrag zur antibakteriellen Wirkung des Speichels. Schweiz.Z.Path.Bakt. 18,38 (1955)

40. Myrvik,N. and S.Weiser — Studies on antibacterial factors in mammalian tissues and fluids. I. A serum bactericidin for Bacillus subtilis. J.immunology 74,9 (1955)

41. Nickerson,J.F., F.W.Kraus and W.I.Perry — Peroxidase and catalase in saliva. Proc.Soc.Exper.Biol. 95,405 (1957)

42. Popchristov,P., I.Bogdanov i V.Balabanov — Antibiosata w ustata (bulgarisch). Ann.Univ.Sofia 28,335; 352 (1948/49)

43. Rosebury,Th., D.Gale and D.F.Taylor — Interactive phenomena among micro-organisms. J.Bact. 67,135 (1954)

44. Schlander,E. und M.Hussarek — Über die bakteriostatiscne Wirkung des Speichels und der Mundhöhlenschleimhaut. Wien.Klin.Wschr. 66,642 (1954)

45. Scrivener,C.A., H.L.Myers and B.W.Warner — Some antagonistic activity of bacteria from the human oral cavity. J.Dent.Res. 29,784 (1950)

46. Skarnes,R.C. and D.W.Watson — Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. Bact.Rev. 21,273 (1957)

47. Sonoyama,N. — Sur l'action pretendue bactericide de la salive humaine. Rev.Stomatol. 55,931 (1954)

48. Tasman,A. and L.Smith — On the formation of diphtheria toxin in saliva by C. diphtheriae. Antonie v. Leeuwenhoek 19,135 (1953a)

49. Tasman,A. and L.Smith — On the pathogenesis of diphtheria. II. On the occurrence of amino-acids in human saliva. Antonie v. Leeuwenhoek 19,333 (1953b)

50. Tasman,A. and L.Smith — On the pathogenesis of diphtheria. III. On the formation of diphtheria toxin in fresh human saliva. Antonie v. Leeuwenhoek 20,417 (1954)

51. Tasman,A. and L.Smith — On the occurrence of diphtheria toxin in the saliva of diphtheria patients. Antonie v. Leeuwenhoek 21,193 (1955)

52. Terrasse,G. et R.Sohier — Recherches sur l'activité antibiotique et "probiotique" de diverses corynébactéries non pathogènes à l'égard de Corynebacterium diphtheriae. Ann.Inst.Pasteur 87,727 (1954)

53. Thompson,R. — Lysozyme and its relation to the antibacterial properties of various tissues and secretions. Arch.Path. 30,1096 (1940)

54. Thompson,R. — Lysozyme and the antibacterial properties of tears. Arch.Ophthalmol. 25,491 (1941); zit. Skarnes and Watson (1957)

55. Tschesche,R., F.Korte und J.Bethge — Über die Rolle des Wasserstoffperoxyds bei der Inhibition nach Dold, III: Die quantitative Bestimmung des Wasserstoffperoxyds im Speichel; Wasserstoffperoxyd als Ursache der Hemmung des Bakterienwachstums. Z.Naturforsch. 6b,22 (1951)

56. Vaczi,L. und I.Mihályfi — Über die gegen Corynebakterien antagonistischen Staphylococcus pyogenes-Stämme. Acta microbiol. (Budapest) 1,459 (1954)

57. Wagemanns,J. — La recherche des bactériophages dans la nature. Arch.internat.pharmacodyn.thérap. 28,159 (1923)

58. Williams,N.B. and D.O.Powlen — Human parotid saliva as a sole source of nutrient for micro-organisms. Arch. oral Biol. 1,48 (1959)

59. Young,G., R.I.Krasner and P.L.Yudkofsky — Interactions of oral strains of C.albicans and lactobacilli. J.Bact. 72,525 (1956)

60. Zeldow,B.J. — Studies on the antibacterial action of human saliva. I. A bactericidin for lactobacilli. J.Dent.Res. 38,798 (1959)

Lebenslauf

Ich wurde am 27. Mai 1900 als Sohn des Diplom--Kaufmanns Alexander Zelm in Riga geboren, wo ich im Juni 1919 an der Städtischen Deutschen Oberrealschule meine Reifeprüfung ablegte. Von 1922-25 studierte ich in Halle/Saale und in München Medizin und Philosophie und ab 1926 Zahnheilkunde in Halle/Saale, wo ich am 16.5.30 mein Staatsexamen als Zahnarzt bestand. Von 1930-33 war ich an der Zahnklinik der Allgemeinen Ortskrankenkasse in Saalfeld/Saale (Thüringen) und anschliessend bis Mitte Oktober 1954 dortselbst in eigener Praxis tätig. Während des Krieges war ich von Ende August 1939 bis Mitte Juni 1945 bei einer San.-Komp. als Zahnarzt eingesetzt. Seit Januar 1955 bin ich in Hamburg, wo ich zunächst in verschiedenen Praxen vertreten habe und seit Februar 1957 im Ortsteil Eppendorf eine eigene Praxis ausübe.